

Синдром рефрактерного эпилептического статуса FIRES + NORSE: описание редкого клинического случая

Ахмадеева Л.Р.¹, Вашкевич А.Г.¹, Булыгин К.В.^{2,3}, Тергулова Д.Р.¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

¹450059, Уфа, ул. Шафиева, 2; ²119021, Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1; ³119991, Москва, Ленинские горы, 1

В статье представлено клиническое наблюдение редкого синдрома эпилептического статуса FIRES (febrile infection responsive encephalopathy) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus). Сложность диагностики этого состояния связана с тем, что оно встречается крайне редко и результаты лабораторных и инструментальных методов неспецифичны. Заболевание характеризуется острым началом, лихорадкой и последующим развитием эпилептического статуса, когнитивных нарушений и фармакорезистентной эпилепсии. Описан пациент 19 лет, у которого наблюдался благоприятный вариант течения синдрома FIRES + NORSE с отсутствием фармакорезистентной эпилепсии, двигательного дефицита и сохранением навыков самообслуживания.

Ключевые слова: эпилептический статус; фармакорезистентная эпилепсия; FIRES-синдром; FIRES + NORSE; когнитивные нарушения.

Контакты: Лейла Ринатовна Ахмадеева; la@ufaneuro.org

Для ссылки: Ахмадеева ЛР, Вашкевич АГ, Булыгин КВ, Тергулова ДР. Синдром рефрактерного эпилептического статуса FIRES + NORSE: описание редкого клинического случая. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(4):153–155.

Refractory status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus): description of a rare clinical case

Akhmadeeva L.R.¹, Vashkevich A.G.¹, Bulygin K.V.^{2,3}, Teregulova D.R.¹

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
¹2, Shafiev St., Ufa 450059; ²11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; ³1, Leninsky Gory, Moscow 119991

The paper describes a clinical case of the rare status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection responsive encephalopathy) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus). The difficulty of diagnosing this condition is due to the fact that it occurs extremely rarely and the laboratory and instrumental findings are nonspecific. The disease is characterized by acute onset, fever, and subsequent development of status epilepticus, cognitive impairment, and pharmacotherapy-resistant epilepsy. The paper describes a 19-year-old male patient who was observed to have a favorable course of FIRES + NORSE syndrome without pharmacotherapy-resistant epilepsy, motor deficiency, and with the preservation of self-care skills.

Key words: status epilepticus; pharmacotherapy-resistant epilepsy; FIRES syndrome; FIRES + NORSE; cognitive impairment.

Contact: Leila Rinatovna Akhmedeeva; la@ufaneuro.org

For reference: Akhmadeeva LR, Vashkevich AG, Bulygin KV, Teregulova DR. Refractory status epilepticus syndrome FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome) + NORSE (new-onset refractory status epilepticus): description of a rare clinical case. *Nevrologiya, neuropsychiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2019;11(4):153–155.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-4

Фебрильно-индуцированная рефрактерная эпилептическая энцефалопатия (FIRES-синдром, febrile infection responsive encephalopathy) представляет собой резистентную форму фокальной эпилепсии с тяжелыми когнитивными нарушениями. FIRES-синдром встречается в основном у детей школьного возраста, но может возникать и у взрослых [1]. Он характеризуется появлением эпилептических приступов во время или спустя несколько дней после инфекционного заболевания с фебрилитетом в дебюте. Развившиеся судороги быстро прогрессируют и переходят в эпилептический статус [2, 3]. «Первичный рефрактерный эпилептический статус» (new-onset refractory status epilepticus, NORSE) определяется как синдром, а не как конкретный клинический диагноз с возникновением эпилептического статуса

без явной острой структурной, токсической или метаболической этиологии [4].

FIRES-синдром встречается крайне редко (примерно 1 случай на 1 млн детского населения), чаще всего дебютирует в возрасте от 3 до 15 лет, второй пик заболеваемости приходится на 65 лет. Семейный анамнез пациентов по эпилепсии и фебрильным судорогам не отягощен [5, 6].

Этиопатогенез FIRES остается невыясненным. Выдвигались различные гипотезы возникновения данного заболевания: иммунологическая, генетическая и инфекционная [2, 5].

FIRES + NORSE-синдром относится к тяжелым энцефалопатиям детского возраста с неблагоприятным прогнозом, что обусловлено персистирующим вегетативным состоянием при выходе из эпилептического статуса и высокой



Рис. 1. КТ на 2-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии

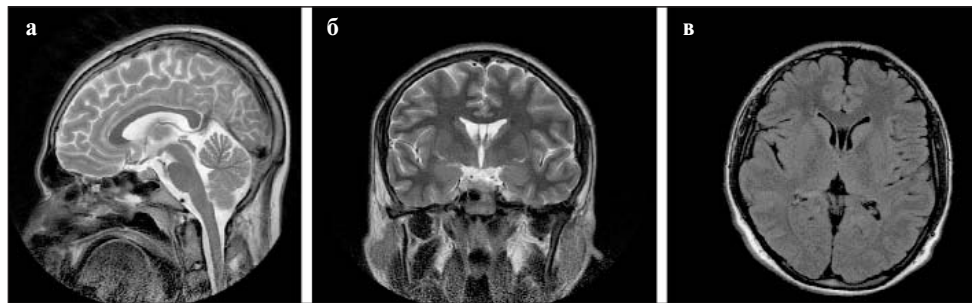


Рис. 2. МРТ: сагиттальный (а), фронтальный (б) и аксиальный (в) срезы на 7-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии

смертностью. У выживших пациентов чаще всего наблюдаются тяжелый когнитивный дефицит и поведенческие расстройства, а также развитие симптоматической фармакорезистентной эпилепсии [7, 8].

В нашей клинике был диагностирован редкий случай синдрома FIRES + NORES у взрослого пациента.

Клиническое наблюдение

Больной Я., 19 лет, поступил по скорой помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии в состоянии угнетенного сознания с некупируемыми тонико-клоническими судорогами, в связи с чем был введен в наркотическую кому. Из анамнеза известно, что за 3 дня до начала заболевания испытывал общую слабость, недомогание, а в течение 2 дней до появления судорог отмечались повышение температуры тела до 38 °С, однократная рвота. Дома у пациента внезапно возникли тонико-клонические судороги с утратой сознания, которые не прекращались до введения его в наркоз в отделении реанимации.

Ранее пациент перенес 3–4 сотрясения головного мозга, периодически лечился у невролога по поводу головной боли. Семейный, аллергический анамнез неотягощен. Пациент не принимал никаких препаратов, не злоупотреблял алкоголем и наркотическими веществами.

При поступлении в отделение реанимации отмечались генерализованные тонико-клонические судороги с утратой сознания, повышение температуры тела до 40,3 °С; артериальное давление — 130/90 мм рт. ст., пульс — 115 ударов в минуту, нормальный уровень глюкозы в крови. Не выявлено симптомов поражения почек, желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. При неврологическом обследовании реакция на внешние раздражители, в том числе на болевые синдромы, полностью отсутствовала; зрачки симметричные с нормальной реакцией на свет, нормальное положение глазных яблок; тонико-клонические судороги в верхних и нижних конечностях; нистагм, менингеальные знаки, патологические рефлексы не определялись. Через 2 ч после поступления в отделение реанимации пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких в связи с гипоксическим угнетением сознания, тахипноэ и повторяющимся судорожным синдромом, требующим введения миорелаксантов и больших доз седативных препаратов.

Для выявления источника инфекции выполнены: люмбальная пункция с анализом спинномозговой жидкости, рентгенография легких, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости, электрокардиография — все показатели находились в пределах нормы. В общем анализе крови отмечались нейтрофильный лей-

коцитоз до $21 \cdot 10^9/л$, легкий тромбоцитоз; в биохимическом анализе крови — повышение уровня печеночных ферментов, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы. Серологические исследования на вирусы простого герпеса, Эпштейна–Барр, гепатита В и С, ВИЧ, на токсоплазмоз, туберкулез, цитомегаловирус, хламидии, микоплазмы, энтеровирусы были отрицательными. Химико-токсикологическое исследование также патологии не выявило. При электроэнцефалографии (ЭЭГ) отмечены выраженные диффузные общемозговые изменения биопотенциалов с признаками межполушарной асимметрии.

Пациенту были проведены нейровизуализационные исследования — компьютерная томография (КТ) головного мозга на 2-й день (рис. 1) и магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на 7-й день (рис. 2, а–в) пребывания в отделении реанимации. При этом не обнаружено очаговых патологических изменений в головном мозге, костных повреждений, расширения субарахноидальных пространств, сохранились дифференцировка серого и белого вещества мозга, нормальная толщина коркового слоя. Выявлен вариант развития желудочковой системы головного мозга в виде незаращения прозрачной перегородки с формированием V желудочка головного мозга. Отмечались умеренные проявления двустороннего гайморита.

На протяжении 4 дней пациент находился в состоянии медикаментозной комы, поскольку при попытках вывести его из этого состояния путем уменьшения доз наркотических препаратов возобновлялись тонико-клонические судороги. На 5-й день пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии наступило улучшение: постепенно восстановилось сознание и самостоятельное дыхание, прекратились судороги. Состояние оставалось тяжелым на протяжении 8 дней, которые он провел в отделении реанимации. В это время он получал метаболическую, дегидратационную, антибактериальную, противовирусную, противосудорожную терапию. Ведение пациента осуществлялось совместно реаниматологами, неврологами, инфекционистом, терапевтом, оториноларингологом. На 9-й день после поступления он был переведен в неврологическое отделение, из которого был выписан на следующий день по настойчивой просьбе родственников. На момент выписки судорожный синдром и двигательный дефицит отсутствовали, но отмечались умеренные когнитивные нарушения и апатико-абулический синдром: контакт с пациентом был затруднен, он был дезориентирован во времени, не проявлял интереса к беседе, речь была односложной, мышление замедленным, внимание быстро истощаемым. Было рекомендовано продолжить прием вальпроевой кислоты в дозе 1500 мг/сут, проведение МРТ в динамике, наблюдение невролога, психиатра.

Учитывая клиническую картину, данные анамнеза, лабораторных, инструментальных и нейровизуализационных методов исследования, наличие когнитивного дефицита после острой фазы заболевания, был установлен диагноз энцефалита, вероятно вирусного и/или аутоиммунного генеза с редким синдромом FIRES + NORSE.

Обсуждение. В представленном случае мы наблюдали классическое течение синдрома FIRES + NORSE с наличием трех стадий: начальной — с лихорадкой, интоксикацией, катаральными симптомами; острой — с развитием судорог, переходящих в рефрактерный эпилептический статус, и стадии восстановления психомоторных функций. Развитие рефрактерного эпилептического статуса у пациента после периода лихорадки является диагностическим признаком синдрома FIRES + NORSE [4].

Введение пациента в наркотическую кому — единственный метод купирования рефрактерного эпилептического статуса. Период рефрактерного эпилептического статуса

и медикаментозной комы у нашего пациента был минимальным при этом синдроме — 4 дня, хотя он может достигать 3 мес [9].

Особенностью FIRES-синдрома является отсутствие специфических изменений лабораторных показателей, что и наблюдалось у нашего пациента. При синдроме FIRES + NORSE не выявляются патологические изменения в веществе головного мозга по данным нейровизуализации и неспецифические изменения при ЭЭГ [10, 11].

В данном случае отмечался благоприятный вариант течения этого синдрома, поскольку у пациента не сформировались фармакорезистентная эпилепсия и двигательный дефицит, сохранялись навыки самообслуживания, относительно короткой оказалась острая фаза заболевания. По-видимому, этот пациент относится к небольшому проценту больных с синдромом FIRES + NORSE, которые могут продолжить нормальный образ жизни после перенесенного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018 Apr;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022. Epub 2018 Feb 24.
- Van Baalen A, Vezzani A, Häusler M, Kluger G. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome: Clinical Review and Hypotheses of Epileptogenesis. *Neuropediatrics*. 2017 Feb;48(1):5-18. doi: 10.1055/s-0036-1597271. Epub 2016 Dec 5.
- Fox K, Wells ME, Tennison M, Vaughn B. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): A Literature Review and Case Study. *Neurodiagn J*. 2017;57(3):224-233. doi: 10.1080/21646821.2017.1355181.
- Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile-infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018 Apr; 59(4):739-744. doi: 10.1111/epi.14016. Epub 2018 Feb 5.
- Pardo CA, Nabbout R, Galanopoulou AS. Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics*. 2014 Apr;11(2):297-310. doi: 10.1007/s13311-014-0265-2.
- Alparslan C, Kamit-Can F, Anil AB, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) treated with immunomodulation in an 8-year-old boy and review of the literature. *Turk J Pediatr*. 2017;59(4):463-466. doi: 10.24953/turkped.2017.04.014.
- Шалькевич ЛВ, Львова ОА, Кудлач АИ, Комир ВВ. Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(4):65-71. [Shal'kevich LV, L'vova OA, Kudlach AI, Komir VV. The specific features and pattern of febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) in children. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;6(4):65-71. (Ibn Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-65-71
- Hon KL, Leung AKC, Torres AR. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): An Overview of Treatment and Recent Patents. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018; 12(2):128-135. doi: 10.2174/1872213X12666180508122450.
- Rivas-Coppola MS, Shah N, Choudhri AF, et al. Chronological Evolution of Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2016 Feb;55:22-9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.09.003. Epub 2015 Sep 25.
- Culleton S, Talenti G, Kaliakatsos M, et al. The spectrum of neuroimaging findings in febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A literature review. *Epilepsia*. 2019 Apr;60(4):585-592. doi: 10.1111/epi.14684. Epub 2019 Mar 10.
- Lee HF, Chi CS. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): therapeutic complications, long-term neurological and neuroimaging follow-up. *Seizure*. 2018 Mar;56:53-59. doi: 10.1016/j.seizure.2018.02.003. Epub 2018 Feb 6.

Поступила 4.07.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.